



⑪ BUNDESREPUBLIK  
DEUTSCHLAND  
  
DEUTSCHES  
PATENT- UND  
MARKENAMT

⑫ Offenlegungsschrift  
⑬ DE 199 25 289 A 1

⑭ Int. Cl.<sup>7</sup>:  
A 61 K 9/08  
A 61 K 9/10

DE 199 25 289 A 1

⑮ Aktenzeichen: 199 25 289.0  
⑯ Anmeldetag: 2. 6. 1999  
⑰ Offenlegungstag: 7. 12. 2000

⑮ Anmelder:  
Hexal AG, 83607 Holzkirchen, DE

⑯ Erfinder:  
Klöcker, Norbert, Dr.med., 65232 Taunusstein, DE

**Die folgenden Angaben sind den vom Anmelder eingereichten Unterlagen entnommen**

Prüfungsantrag gem. § 44 PatG ist gestellt

- ⑮ Neue pharmazeutische Zusammensetzung zur nasalen Anwendung von wasserlöslichen Wirkstoffen  
 ⑯ Die Erfindung betrifft eine pharmazeutische Zusammensetzung zur nasalen Anwendung, bestehend aus mindestens einem wasserlöslichen Wirkstoff, Neutralöl und gegebenenfalls mindestens einen Lösungvermittler, wobei auf die Zugabe von Konservierungs- und Treibmitteln verzichtet werden kann und die Zusammensetzung im wesentlichen wasserfrei ist.

DE 199 25 289 A 1



## Beschreibung

Die Erfindung betrifft eine pharmazeutische Zusammensetzung zur nasalen Anwendung, bestehend aus mindestens einem wasserlöslichen Wirkstoff, Neutralöl und gegebenenfalls mindestens einem Lösungsmittel, wobei auf die Zugabe von Konservierungs- und Treibmitteln verzichtet werden kann.

Die bisher zur nasalen Anwendung von Wirkstoffen verwendeten pharmazeutischen Zusammensetzungen benötigen häufig Treibmittel, um eine entsprechende Applikation zu gewährleisten. Übliche Treibmittel sind Vertreter aus der Gruppe der Fluor-Chlor-Kohlenwasserstoffe, oder Fluor-Kohlenwasserstoffe. Die Verwendung von diesen Treibmitteln ist in der heutigen Zeit aus Gründen des Umweltschutzes zu vermeiden, da sie die Ozonschicht zerstören. Zudem ist aus wirtschaftlicher Sicht die Verwendung von Treibmitteln ein zusätzlicher Kostenfaktor.

Die auf dem Markt erhältlichen Pump- und Ventilsprays, welche keine Treibmittel zur Applikation benötigen, sowie Nasentropfen beinhalten Wirkstoffe in wässriger Lösung. Das Problem dieser wässrigen Lösungen ist, daß eine sterile Herstellung kostenintensiv und schwierig ist. Eine Kontamination nach dem Öffnen kann kaum verhindert werden, ohne daß ein Konservierungsmittel zugesetzt wird. Mit Konservierungsmitteln ist häufig ein hohes Allergiepotential verbunden, so daß Allergiker oft diese Arzneimittel nicht verwenden können. Zudem sind alle gebräuchlichen und zugelassenen Konservierungsmittel zytotoxisch und beeinträchtigen die Ziliarkontinuität und damit die Clearance. Der Zusatz von Konservierungsmitteln hat außerdem zur Folge, daß Konservierungsbelausungsstests mit der pharmazeutischen Zusammensetzung durchgeführt werden müssen, um eine ausreichende Konservierung zu gewährleisten. Diese Tests sind langwierig, aufwendig und kostenintensiv. Wässrige Lösungen sind zudem hinsichtlich ihrer Stabilität relativ problematisch.

Die starke pH-Wert-Abhängigkeit der nasalen Resorption von Wirkstoffen aus wässrigen Lösungen stellt ein weiteres Problem dar. Das optimale Milieu für die Zillen der Nasenschleimhaut liegt bei einem pH-Wert zwischen 7 und 9. Allerdings erfolgt eine maximale Resorption bei einem pH-Wert < 6. Ein pH-Wert von 4 führt zur Zerstörung der Zillen. Auch weisen viele Wirkstoffe eine Säurelabilität auf, so daß bei dem pH-Wert für eine optimale Resorption ein Großteil des Wirkstoffes einer Veränderung der chemischen Struktur unterliegt. Dieser chemisch veränderte Wirkstoff weist keine pharmakologische Wirksamkeit auf, so daß die Bioverfügbarkeit und die therapeutische Wirksamkeit stark reduziert wird. Eine nasale Anwendung von saurelabilen Wirkstoffen ist somit bisher nur schwer möglich. Eine weitere Möglichkeit zur nasalen Applikation von Wirkstoffen besteht darin, den Wirkstoff in Liposomen einzuschließen und diese Liposomenformulierung mittels Pumpsprays und dergleichen oder mit Hilfe von Treibmitteln in die Nase zu applizieren. Eine Liposomenformulierung stellt eine Öl/Wasser- oder Wasser/Öl-Emulsion dar. Die Herstellung dieser Liposomenformulierungen ist aufwendig. Die Stabilität ist sehr gering, da der eingeschlossene Wirkstoff sich im Laufe der Zeit aus diesen Liposomen herauslöst, so daß die tatsächlich applizierte Wirkstoffmenge sinkt. Die Sterilität kann genauso wie bei wässrigen Lösungen kaum über einen längeren Zeitraum ohne Zusatz von Konservierungsmitteln aufrecht erhalten werden, da in den Liposomen ein nicht unerheblicher Anteil an Wasser eingeschlossen ist. Durch diesen Wassereinschluß besteht eine große Kontaminationsgefahr durch Bakterien, Pilze und Viren. Die Aufnahme über die Nasenschleimhaut ist zudem erschwert, da der Wirkstoff

erst aus den Liposomenvesikeln freigesetzt werden muß, um durch die Schleimhaut zu gelangen. Aufgrund des natürlichen Clearance-Apparates der Nasenhauptöhle wird ein auf die Nasenschleimhaut applizierter Wirkstoff innerhalb von 10 bis 20 Minuten rachenwärts transportiert, von wo aus dieser Wirkstoff dann entweder expektoriert oder geschluckt wird. Eine ausreichende Resorption ist also bei der Liposomenformulierung nicht immer gewährleistet.

Die Aufgabe der Erfindung ist es nun, eine pharmazeutische Zusammensetzung zur nasalen Anwendung von wasserlöslichen Wirkstoffen in Form einer Dispersion oder Lösung bereitzustellen, wobei auf die Verwendung von Treibmitteln und Konservierungsmitteln verzichtet werden kann und die Zusammensetzung im wesentlichen wasserfrei ist.

Die Aufgabe wird erfindungsgemäß durch eine pharmazeutische Zusammensetzung gelöst, welche mindestens einen wasserlöslichen Wirkstoff, Neutralöl und gegebenenfalls einen Lösungsmittel enthält.

Die erfindungsgemäße pharmazeutische Zusammensetzung kann ohne Zusatz von Treibmitteln mittels Vorrichtungen, die eine genau definierte Dosierung erzeugen können, auf die Nasenschleimhaut appliziert werden. Die bevorzugten Vorrichtungen umfassen gebräuchliche Pump- und Ventilsprays sowie Nasentropfen.

Die Zusammensetzung weist eine gute Resorption auf, da sie gut auf der Nasenschleimhaut haftet, zudem durch das Neutralöl eine Zellspeisung erfolgt und der Wirkstoff somit sehr leicht aus der Zusammensetzung der Nasenschleimhaut resorbiert wird. Das Problem des pH-Wertes in wässrigen Lösungen bezüglich einer optimalen Resorption ergibt sich bei der erfindungsgemäßen Zusammensetzung nicht. Ohne die Zillen zu zerstören, ihre Funktion einzuschränken oder eine Veränderung der chemischen Struktur des Wirkstoffes zu verursachen kann eine maximale Resorption erreicht werden.

Die Zusammensetzung ist bei Vorliegen einer Lösung gut filterbar, so daß durch eine Sterifiltration (0,2 µm Porengröße) ohne großen Aufwand eine sterile Lösung hergestellt werden kann. Bei Vorliegen einer Dispersion kann die Sterilität ohne Probleme erreicht werden, indem zuerst das Neutralöl steril filtriert wird und anschließend die Dispersion im geschlossenen Kreislauf angesezt wird.

Die Stabilität ist sehr hoch, da selbst bei einer späteren Kontamination eine Vermehrung und ein Überleben von humanpathogenen Mikroorganismen wie Bakterien, Pilze und Viren in dem Neutralöl nicht möglich ist. Aufgrund dieser Tatsache ist kein Zusatz eines Konservierungsmittels nötig. Die Schädigung der Nasenschleimhaut und eine Beeinträchtigung der Ziliarkontinuität durch Konservierungsmittel kann somit vor allem bei einer Langzeitbehandlung verhindert und auf aufwendige, langwierige Konservierungsbelausungsstests verzichtet werden.

Zudem ist die Verträglichkeit der erfindungsgemäßen Zusammensetzung auf der Nasenschleimhaut sehr gut, so daß Reizungen der Schleimhaut, hervorgerufen durch den Wirkstoff und/oder die Hilfsstoffe, minimiert und somit die Patientencompliance erhöht werden kann.

Die Herstellung ist einfach und kostengünstig, da keine weiteren Zusätze nötig sind und das Neutralöl als Träger hilft ist.

Als im wesentlichen wasserfrei wird hier ein Wassergehalt in der Zusammensetzung verstanden, der durch Hydratwasser, Kristallwasser und/oder Restfeuchtigkeit des Neutralöls, der Wirkstoffe und/oder der Hilfsstoffe herführen kann.

Unter dem Begriff Neutralöl werden mittelketige Triglyceride verstanden. Diese können durch eine Veresterung von mittelketigen Fettsäuren wie z. B. Capron-, Caprin-, Capryl-



Laurin-, Myristin-, Linol- und Bernsteinsäure, insbesondere Caprin-, Capryl-, Linol- und Bernsteinsäure mit Glycerin und/oder Propylenglykol erhalten werden (Miglyol 810, 812, 818, 840).

Die Viskosität der verwendeten Neutralöle beträgt 1–40 mPa · s, insbesondere 5–20 mPa · s, bevorzugt wird eine Viskosität von 8–15 mPa · s.

Das bevorzugt verwendete erfundungsgemäße Neutralöl ist Miglyol 840.

Die erfundungsgemäße pharmazeutische Zusammensetzung kann wasserlösliche Corticosteide, 5-HT<sub>1</sub>-Antagonisten, Sympatholytika/Sympathomimetika, Anticholinergika, Entzündungsmittel, Analgetika, Calcium-Antagonisten, Antiemetika, Hypophysen-/Hypothalamushormone, Opiat-Antagonisten, Gerinnungshemmer, Antiparkinsonmittel, ACE-Hemmer, Insulin, Polihexamid, Alitretin, Stilenafacitran und/oder Coenzym Q10 als mögliche Wirkstoffkomponenten enthalten.

Die erfundungsgemäße pharmazeutische Zusammensetzung kann aus der Gruppe der Corticoide z. B. Beclometason, Butedosomidpropionat, Flunisoliddacetat, Triamcinolon, Fluticason, Betamethason-17-valerat, Glycinäsure, Fluocortolon und/oder deren Derivate als Wirkstoffkomponente enthalten.

Die erfundungsgemäße pharmazeutische Zusammensetzung kann aus der Gruppe der S-HT<sub>1</sub>-Antagonisten z. B. Sumatriptanhydrogendisuccinat, Rizatriptanbenzoat und/oder deren Derivate als Wirkstoffkomponente enthalten.

Die erfundungsgemäße pharmazeutische Zusammensetzung kann aus der Gruppe der Sympatholytika/Sympathomimetika z. B. Acebutolol-Hydrochlorid, Adimol-Hydrochlorid, Adrenalinhydrogenbutyrat, Amsulmol-Hydrochlorid, Arctinol-Monohydrochlorid, Betaxolol-Hydrochlorid, Bevantolol-Hydrochlorid, Bisoprololfumarat, Bopindololhydrogenmalonat, Broxaterolalest, Bucindolol-Hydrochlorid, Bucemolol-Hydrochlorid, Bufuralol-Hydrochlorid, Bunitrolol-Hydrochlorid, Bupenadolol-Hydrochlorid, Butofyllol-Hydrochlorid, Carazolol-Hydrochlorid, Carbetolol-Hydrochlorid, Carteolol-Hydrochlorid, Carvediolol-Hydrochlorid, Celiprolol-Hydrochlorid, Cetamolol-Hydrochlorid, Cicloprolol-Hydrochlorid, Clenbuterol-Hydrochlorid, Cloxamol-Hydrochlorid, Crateolol-Hydrochlorid, Cilepranolol-Hydrochlorid, Dapamin, Debutamin-Hydrochlorid, Etilenol-Hydrochlorid, Epanolol-Hydrochlorid, Estatenolol-Hydrochlorid, Esmolol-Hydrochlorid, Ephedrin, Fenylinnyln-Hydrochlorid, Fenoterol-Hydrobromid, Formoterolfumarat, Isoprenalinulfat, Labelatolol-Hydrochlorid, Landiolol-Hydrochlorid, Levoberotolol-Hydrochlorid, Levobunolol-Hydrochlorid, Levosulbutamol-Hydrochlorid, Mepindolol-Hydrochlorid, Metipranolol-Hydrochlorid, Metocarbamoltartrat, Morazan-Hydrochlorid, Nadolol-Hydrochlorid, Nebivolol-Hydrochlorid, Nipradilol-Hydrochlorid, Norfenefrinhydrochlorid, Noradrenalin-Hydrochlorid, Noradrenalinhydrogentartrat, Oxprenololhydrochlorid, Penbutolol-Hydrochlorid, Picumeterol-Hydrochlorid, Pimolol-Hydrochlorid, Pindolol-Hydrochlorid, Pirbuterolhydrochlorid, Phenmetrazin-Hydrochlorid, Phenylephrin-Hydrochlorid, Phenolamine-Hydrochlorid, Phenoxylbenzamin-Hydrochlorid, Prazosin-Hydrochlorid, Procaterol-Hydrochlorid, Propranolol-Hydrochlorid, Reproterol-Hydrochlorid, Salbutamolsulfat, Salmeterolxinafat, Sotalol-Hydrochlorid, Terbutalinsulfat, Tertatolol-Hydrochlorid, Timoyleftydrogenmaleat, Toliprolol-Hydrochlorid, Urapidol-Hydrochlorid, und/oder deren Derivate als Wirkstoffkomponente enthalten.

Die erfundungsgemäße pharmazeutische Zusammensetzung kann aus der Gruppe der Anticholinergika z. B. Ipratropiumbromid, Oxitropiumbromid, Atropinmethylbromid, Atropinmethylnitrat, Atropinsulfat, Atropinvalerianat, Scopolaminhydrobromid, Scopolaminhydrochlorid, Scopolaminhydroiodid und/oder deren Derivate als Wirkstoffkomponente enthalten.

Scopolaminhydrobromid, Scopolaminhydrochlorid, Scopolaminhydroiodid und/oder deren Derivate als Wirkstoffkomponente enthalten.

Die erfundungsgemäße pharmazeutische Zusammensetzung kann aus der Gruppe der Entzündungsmittel z. B. Nicotin, Disulfiram und/oder deren Derivate, insbesondere Nicotin als Wirkstoffkomponente enthalten.

Die erfundungsgemäße pharmazeutische Zusammensetzung kann aus der Gruppe der Analgetika z. B. Codein,

- 10 Codeinehydrochlorid, Codeinephosphat, Tilidin, Tilidinmesylat, Tilidinhydrochlorid, Metamizol-Natrium, Dextropropoxyphenoxyhydrochlorid, Diclofenac-Natrium, Aceclofenac-Natrium, Amfenac-Natrium, Bromfenac-Natrium, Cilnidac-Natrium, Ecdolac-Natrium, Felbinac-Natrium, Fentiazac-Natrium, Lonzac-Natrium, Mcfenzac-Natrium, Oxindac-Natrium, Tifurac-Natrium, Indometacin-Natrium, Acemetacin-Natrium, Proxicam, Amoxicam, Meloxicam-Cyclodextrin, Isoxicam, Lornoxicam, Tenoxicam, Suprenorphinhydrochlorid, Morphinacetat, Hydromorphonehydrochlorid, Oxycodonehydrochlorid, Piritramidhydrogenatrat, Levomeadolhydrochlorid, Fentanylhydrogenatrat und/oder deren Derivate als Wirkstoffkomponente enthalten. Die erfundungsgemäße pharmazeutische Zusammensetzung kann aus der Gruppe der Calcium-Antagonisten z. B. Diltiazemhydrochlorid, Cientiazemhydrochlorid und/oder deren Derivate als Wirkstoffkomponente enthalten.

Die erfundungsgemäße pharmazeutische Zusammensetzung kann aus der Gruppe der Antiemetika z. B. Alizaprid-

- 30 hydrochlorid, Batopridhydrochlorid, Clebopridhydrochlorid, Dazopridhydrochlorid, Metoclopramidhydrochlorid, Pancopridhydrochlorid und/oder deren Derivate als Wirkstoffkomponente enthalten.

Die erfundungsgemäße pharmazeutische Zusammensetzung kann aus der Gruppe der Hypophysen-/Hypothalamushormone z. B. Tetacosactidacetat, Choringsondotrophin, Folitropin, Menotropin, Somatotropin, Desmopressinacetat, Nafarelinacetat, Leuprorelinacetat, Buserelinacetat, Deslorelinacetat, Goserelinacetat, Triptorelinacetat und/oder deren Derivate als Wirkstoffkomponente enthalten.

Die erfundungsgemäße pharmazeutische Zusammensetzung kann aus der Gruppe der Hypophysen-/Hypothalamushormone z. B. Tetracosactidacetat, Choringsondotrophin, Folitropin, Menotropin, Somatotropin, Desmopressinacetat, Nafarelinacetat, Leuprorelinacetat, Buserelinacetat, Deslorelinacetat, Goserelinacetat, Triptorelinacetat und/oder deren Derivate als Wirkstoffkomponente enthalten.

Die erfundungsgemäße pharmazeutische Zusammensetzung kann aus der Gruppe der Opiat-Antagonisten z. B. Naloxon, Naltrexon und/oder deren Derivate, insbesondere Naloxon als Wirkstoffkomponente enthalten.

Die erfundungsgemäße pharmazeutische Zusammensetzung kann aus der Gruppe der Gerinnungshemmer z. B. Heparin-Natrium, Cetoparin, Dalteparin, Danaparoid, Enoxaparin, Nadroparin, Reviparin, Tinzaparin, Heparinoids und/oder deren Derivate als Wirkstoffkomponente enthalten.

- 45 35 Die erfundungsgemäße pharmazeutische Zusammensetzung kann aus der Gruppe der Antiparkinsonmittel die wasserlöslichen Salze von z. B. Apiganel, Budipin, Cabergolin, Droxidopa, Etacapon, Idazoxan, Lazabemid, Milacemid, Moegfelin, Pergolid (Pergolidmesylat, Pergolidhydrochlorid), Pramipexol, Quinelovan, Rasagelin, Remacemid, Ropinirol, Selegilin (Selegilinhydrochlorid), Talipexol, Tolcapon und/oder deren Derivate als Wirkstoffkomponente enthalten.

Die erfundungsgemäße pharmazeutische Zusammensetzung kann aus der Gruppe der ACE-Hemmer z. B. Alacepril, Benazepril, Captopril, Coronapril, Clazapril, Denapril,

- 40 45 Enalapril, Enalaprilmaleat, Fosinopril, Imidapril, Lisinopril, Moexipril, Movipril, Perindopril, Quinapril, Ramipril, Raniapril, Rentsapril, Spirapril, Temocapril, Trandolapril, Utibapril, Zofenopril und/oder deren Derivate als Wirkstoffkomponente enthalten.

Die erfundungsgemäße pharmazeutische Zusammensetzung kann aus der Gruppe der ACE-Hemmer z. B. Alacepril, Benazepril, Captopril, Coronapril, Clazapril, Denapril,

- 50 55 Enalapril, Enalaprilmaleat, Fosinopril, Imidapril, Lisinopril, Moexipril, Movipril, Perindopril, Quinapril, Ramipril, Raniapril, Rentsapril, Spirapril, Temocapril, Trandolapril, Utibapril, Zofenopril und/oder deren Derivate als Wirkstoffkomponente enthalten.

Die erfundungsgemäße pharmazeutische Zusammensetzung kann einen Wirkstoffgehalt von 0,01–15 Gew.-%, ins-



besondere 0,08-5 Gew.-%, bevorzugt 0,1, 0,2, 0,5 und 1 Gew.-% aufweisen. Die Prozentangaben beziehen sich auf die Gesamtmenge der pharmazeutischen Zusammensetzung.

Die erfundungsgemäße pharmazeutische Zusammensetzung kann gegebenenfalls noch Antioxidantien wie z. B.  $\alpha$ -Tocopherol,  $\gamma$ -Tocopherol, Ascorbinsäure, Ascorbinsäureester (-myristat, -palmitat und -stearat),  $\beta$ -Carotin, Cystein, Acetylcystein, Folsäure (Vitamin-B<sub>2</sub>-Gruppe), Phytinsäure, cis- und/oder trans-Urocaninsäure, Karnosin ( $N$ - $\beta$ -Alan-L-Histidin), Histidin, Flavone, Flavonole, Lycopin, Tyrosin, Gluthation, Gluthationester,  $\alpha$ -Liponsäure, Ubichinon, Nordihydroguaiacumresinsäure (NDGA), Gallussäureester (Ethyl-, Propyl-, Octyl-, Dodecylgallat), Phosphorusrederivate (Mónophosphate, Polyphosphate), Butylhydroxytoluol (BHT), Butylhydroxyanisol (BHA), Tetraoxydymethylbenzylphenyl (TDBP), Polyalkohole, Citronensäure, Weinäsure, Edetinsäure (EDTA) als Di-Na- oder Di-Na-Ca-Salz), Coniferylbenzoat und/oder deren Derivate enthalten, die die Aufnahme durch die Nasenschleimhaut fördern und/oder das Neutralöl zusätzlich stabilisieren.

Der Gehalt der gegebenenfalls zugesetzten Antioxidantien kann 0,001-1 Gew.-%, bezogen auf die Gesamtmenge der pharmazeutischen Zusammensetzung, betragen.

Die erfundungsgemäße pharmazeutische Zusammensetzung kann gegebenenfalls noch Lösungsmittel wie z. B. Lysophosphatidylcholin, Lysophosphatidylglycerol, Phosphatidylethanolamin, Phosphatidylserin, Phosphatidylinositole, Spingophospholipide, Natriumdecylsulfat, Natriumuncetylstearyl sulfat, Natriumdiacylsulfosuccinat, Cetylstearylalkohol, Cetylalkohol, Stearylalkohol, Cholesterin, Sorbitanmonoester, Sorbitantriester, Sorbitantriester, Sorbitanmonolaurat, Polysorbit 60, Polysorbit 80, Polysorbit 40, Macrogol-1500-glyceroltricinoleat, Macrogol-Glycerolhydroxystearat, Macrogol-1000-Glycerolmonolaurat, Macrogol-1000-Glycerolmonolaurat, Macrogol-1000-Glycerolmonooleat, Macrogolstearat, Polyoxy140stearat, Polyoxy150stearat, Polyoxy1231aurylether, Polyoxy120ctostearylether, Polyoxy110oleylether, Glycerolmonostearat und/oder Poloxamer enthalten.

Diese Lösungsmittel können eine Lösung des wasserlöslichen Wirkstoffes in dem Neutralöl unterstützen bzw. ermöglichen und u. a. eine evtl. auftretende Adsorptionsverbindung des Wirkstoffes mit der Wandung des Behälters (Ablagerung) verhindern.

Die erfundungsgemäße pharmazeutische Zusammensetzung kann gegebenenfalls noch Resorptionsverstärker wie z. B. Dimethyl- $\beta$ -Cyclodextrin, Permethyl- $\beta$ -Cyclodextrin, Hydroxypropyl- $\beta$ -Cyclodextrin, randomisiertes methyliertes  $\beta$ -Cyclodextrin, Carboxymethyl- $\beta$ -Cyclodextrin, Maltosyl- $\beta$ -Cyclodextrin,  $\gamma$ -Cyclodextrin, Natriumtaurofusidat, Natriumglykoholat, Laureth-9 und/oder  $\alpha$ -Lecithin enthalten.

Die Erfindung wird durch nachstehende Beispiele näher erläutert, ohne aber den Erfahrungsumfang damit einzuschränken.

#### Beispiel 1

1 g ( $-$ )-Nicotin wird in 100 ml Miglyol 840 eingebracht. Diese Zusammensetzung wird sterilisiert und in ein Pumpsspray mit einem Dosisvolumen von 50  $\mu$ l abgefüllt. Die Wirkstoffkonzentration beträgt bei einem 50  $\mu$ l Sprühstoß 500  $\mu$ g ( $-$ )-Nicotin.

#### Beispiel 2

20 mg Polyhexanid werden in 100 ml Miglyol 840 eingebracht (0,02%ige Formulierung). Diese Zusammensetzung wird sterilisiert und in ein Pumpsspray abgefüllt.

#### Beispiel 3

40 mg Polyhexanid werden in 100 ml Miglyol 840 eingebracht (0,04%ige Formulierung). Diese Zusammensetzung wird sterilisiert und in ein Pumpsspray abgefüllt.

#### Beispiel 4

15 Konzentrat von Polyhexanid:  
20 g Polyhexanid werden in 100 ml Miglyol 840 eingebracht (20%ige Formulierung).

#### Patentansprüche

1. Pharmazeutische Zusammensetzung zur nasalen Anwendung enthaltend mindestens einen wasserlöslichen Wirkstoff, Neutralöl und gegebenenfalls mindestens eine Lösungsmittel.

2. Pharmazeutische Zusammensetzung zur nasalen Anwendung nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß die pharmazeutische Zusammensetzung im wesentlichen wasserfrei ist.

3. Pharmazeutische Zusammensetzung zur nasalen Anwendung nach Anspruch 1 oder 2, gekennzeichnet durch mittelketige Triglyceride als Neutralöl.

4. Pharmazeutische Zusammensetzung zur nasalen Anwendung nach Anspruch 3, gekennzeichnet durch Ester, gebildet durch Veresterung von Caprin-, Capryl-, Capryl-, Laurin-, Myristin-, Linol- und/oder Bernsteinsäure mit Glycerin oder Propylenglykol, als mittelketige Triglyceride.

5. Pharmazeutische Zusammensetzung zur nasalen Anwendung nach Anspruch 3 oder 4, gekennzeichnet durch Ester, gebildet durch Veresterung von Caprin-, Capryl-, Linol- und/oder Bernsteinsäure mit Glycerin oder Propylenglykol, als mittelketige Triglyceride.

6. Pharmazeutische Zusammensetzung zur nasalen Anwendung nach einem der vorangegangenen Ansprüche, gekennzeichnet durch eine Viskosität des Neutralöls von 1-40 mPa · s.

7. Pharmazeutische Zusammensetzung zur nasalen Anwendung nach Anspruch 6, gekennzeichnet durch eine Viskosität des Neutralöls von 5-20 mPa · s.

8. Pharmazeutische Zusammensetzung zur nasalen Anwendung nach Anspruch 6 oder 7, gekennzeichnet durch eine Viskosität des Neutralöls von 8-15 mPa · s.

9. Pharmazeutische Zusammensetzung zur nasalen Anwendung nach Anspruch 1, gekennzeichnet durch wasserlösliche Corticide, 5-HT<sub>1</sub>-Antagonisten, Sympatholytika/Sympathomimetika, Anticholinergika, Entwöhnungsmittel, Analgetika, Calcium-Antagonisten, Antiemetika, Hypophysen-/Hypothalamushormone, Opiat-Antagonisten, Gerinnungshemmer, Antiparkinsonmittel, ACE-Hemmer, Insulin, Polihexanid, Allicin, Sildenafilcitrat und/oder Coenzym Q10 als wasserlöslichen Wirkstoff.

10. Pharmazeutische Zusammensetzung zur nasalen Anwendung nach Anspruch 9, gekennzeichnet durch Nicotin, Polyhexanid und/oder Naloxon als Wirkstoff.

11. Pharmazeutische Zusammensetzung zur nasalen Anwendung nach einem der vorangegangenen Ansprüche, gekennzeichnet durch einen Wirkstoffgehalt von



- 0,01–15 Gew.-%, jeweils bezogen auf das Gesamtgewicht der pharmazeutischen Zusammensetzung.
12. Pharmazeutische Zusammensetzung zur nasalen Anwendung nach Anspruch 11, gekennzeichnet durch einen Wirkstoffgehalt von 0,08–5 Gew.-%, jeweils bezogen auf das Gesamtgewicht der pharmazeutischen Zusammensetzung. 5
13. Pharmazeutische Zusammensetzung zur nasalen Anwendung nach Anspruch 11 oder 12, gekennzeichnet durch einen Wirkstoffgehalt von 0,1, 0,2, 0,5 oder 10 1 Gew.-%, jeweils bezogen auf das Gesamtgewicht der pharmazeutischen Zusammensetzung.
14. Pharmazeutische Zusammensetzung zur nasalen Anwendung nach einem der vorangegangenen Ansprüche, gekennzeichnet durch mindestens ein Antioxidationsmittel. 15
15. Pharmazeutische Zusammensetzung zur nasalen Anwendung nach Anspruch 14, gekennzeichnet durch  $\alpha$ -Tocopherol,  $\alpha$ -Tocopherolester, Ascorbinsäure, Ascorbinsäureester,  $\beta$ -Carotin, Cystein, Acetylcystein, 20 Folsäure, Phytinsäure, cis- und/oder trans-Urocanäsäure, Karnosin, Histidin, Flavon, Flavonoid, Lycopin, Tyrosin, Glutathion, Glutathionester,  $\alpha$ -Liponsäure, Ubichinon, Nordihydroguaiaretinsäure, Gallussäureester, Phosphorsäurerivate, Butylhydroxytoluol, Butylhydroxyanisol, Tetraoxydimethylbiphenyl, Polyalkohole, Citronensäure, Weinsäure, Edetinsäure (EDTA als Di-Na- oder Di-Na-Ca-Salz), Coniferylbenzoat und/oder deren Derivate als Antioxidationsmittel. 25
16. Pharmazeutische Zusammensetzung zur nasalen Anwendung nach einem der vorangegangenen Ansprüche, gekennzeichnet durch mindestens einen Lösungsmittelvermittler. 30
17. Pharmazeutische Zusammensetzung zur nasalen Anwendung nach Anspruch 16, gekennzeichnet durch 35 Lysophosphatidylcholin, Lysophosphatidylglycerol, Phosphatidylethanolamin, Phosphatidylserin, Phosphatidylinosit(ole), Spingophospholipide, Natriumdo-decylsulfat, Natriumctylstearyltsulfat, Natriumdiocetyl-sulfosuccinat, Cetylstearylalkohol, Cetylalkohol, Stearylalkohol, Cholesterin, Sorbitanmonooleat, Sorbitanmonopalmitat, Sorbitanmonostearat, Sorbitantristearat, Sorbitanmonoaurat, Polysorbitat 20, Polysorbitat 60, Polysorbitat 80, Polysorbitat 40, Macrogol-1500-glyceroltricinnoleat, Macrogol-Glycerolhydroxystearat, Macrogol-1000-Glycerolmonolaurat, Macrogol-1000-Glycerolmonoaurat, Macrogol-1000-Glycerolmonooleat, Macrogolstearat, Polyoxy140stearat, Polyoxy150stearat, Polyoxy123laurylether, Polyoxy120ctostearylather, Polyoxy110oleylether, Glycerolmonostearat und/oder Poloxamer als Lösungsmittelvermittler. 40
18. Pharmazeutische Zusammensetzung zur nasalen Anwendung nach einem der vorangegangenen Ansprüche, gekennzeichnet durch mindestens einen Resorptionsverstärker. 45
19. pharmazeutische Zusammensetzung zur nasalen Anwendung nach Anspruch 18, gekennzeichnet durch Dimethyl- $\beta$ -Cyclodextrin, Permethyl- $\beta$ -Cyclodextrin, Hydroxypropyl- $\beta$ -Cyclodextrin, randomisiertes methyliertes  $\beta$ -Cyclodextrin, Carboxymethyl- $\beta$ -Cyclodextrin, Maltosyl- $\beta$ -Cyclodextrin,  $\gamma$ -Cyclodextrin,  $\alpha$ -Cyclodextrin, Natriumtaurofusidat, Natriumglykocholat, Laureth-9 und/oder  $\alpha$ -Lecithin als Resorptionsverstärker. 50
- 65

X

**- Leerseite -**